

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 11304748 A

(43) Date of publication of application: 05 . 11 . 99

(51) Int. Cl.

G01N 27/28
G01N 27/327

(21) Application number: 10129590

(22) Date of filing: 23 . 04 . 98

(71) Applicant: OMRON CORP

(72) Inventor: NAKAJIMA SATOSHI
SAKOTA YUSAKU
ARAI MASATO
TAKIZAWA KOICHI

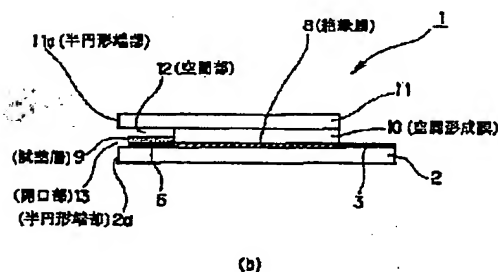
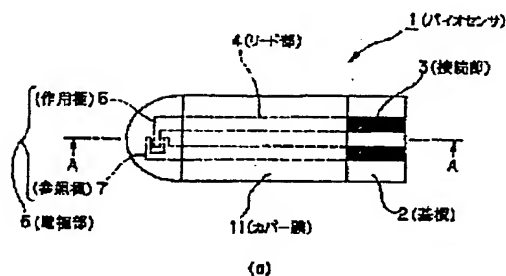
(54) BIOSENSOR

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a biosensor which is of a simple structure and by which a sample in a trace amount can be quantitatively determined simply.

SOLUTION: An electrode part 5 which is composed of a working electrode 6 and a reference electrode 7, and a lead part 4 and a connection part 3 are formed, of carbon, on an insulating substrate 2 one end of which is semicircular. Respective regions are made clear by an insulating film 8, and a reagent layer which contains an enzyme is formed on the electrode part 5. A cover film 11 whose shape and size are nearly identical to those of the substrate 2 is bonded so as to be faced by keeping a very small gas via a space formation film 10. A semicolumnar space part 12 and a nearly semicircular opening part 13 are formed of the substrate 2, the space formation film 10 and the cover film 11.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO



THIS PAGE BLANK (USPTO)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に、毛管現象によって液体試料を導入し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、

前記感応部は微小間隙を隔てて対向する壁面を含む壁面によって囲まれた空間部に設けられ、

少なくとも前記対向する壁面の端部を含む縁部によって囲まれる単一の開口部を介してのみ前記空間部は外部に開放されていることを特徴とするバイオセンサ。

【請求項 2】 少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に、毛管現象によって液体試料を導入し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、

前記感応部を含む空間部は、単一の開口部を介してのみ外部に開放されており、

前記開口部の任意の一部を前記液体試料に接触させると、該液体試料表面と該開口部を含む空間部との間で生じる毛管現象によって、該液体試料が前記感応部に導入されることを特徴とするバイオセンサ。

【請求項 3】 前記開口部の縁部を形成し対向する壁面の端部が略半円形状であることを特徴とする請求項 1 記載のバイオセンサ。

【請求項 4】 前記開口部の縁部を形成し対向する壁面の端部が略台形状又は五角形以上の略多角形状であることを特徴とする請求項 1 記載のバイオセンサ。

【請求項 5】 微小間隙を隔てて対向する前記壁面は空間形成部材を挟持することによって対向して配置された絶縁性の膜状部材の対向面であり、

前記電極系は前記対向面の少なくともいずれか一方に設けられ、

前記反応層は前記対向面の少なくともいずれか一方に設けられていることを特徴とする請求項 1 乃至 3 記載のバイオセンサ。

【請求項 6】 前記開口部の縁部を形成する前記膜状部材の端部は、互いに対向面に沿ってずらして配置されていることを特徴とする請求項 5 記載のバイオセンサ。

【請求項 7】 前記電極系は微小間隙を隔てて対向する絶縁性の膜状部材の対向面の少なくともいずれか一方に設けられ、

前記反応層は前記膜状部材の対向面の少なくともいずれか一方に設けられ、

前記空間部は、前記膜状部材に挟持される空間形成部材と該膜状部材の対向面とによって形成されることを特徴とする請求項 2 記載のバイオセンサ。

【請求項 8】 前記開口部は前記膜状部材の端部を含む縁部によって囲まれており、該縁部を形成する該膜状部材の端部が略半円形状であることを特徴とする請求項 7 記載のバイオセンサ。

【請求項 9】 前記開口部は前記膜状部材の端部を含む縁部によって囲まれており、該縁部を形成する該膜状部材の端部が略台形状又は五角形以上の略多角形状であることを特徴とする請求項 7 記載のバイオセンサ。

【請求項 10】 前記開口部の縁部を形成する前記膜状部材の端部は、互いに対向面に沿ってずらして配置されていることを特徴とする請求項 8 又は 9 記載のバイオセンサ。

【請求項 11】 前記作用極と前記参照極とが前記微小間隙を隔てて対向するように配置されていることを特徴とする請求項 5 乃至 10 記載のバイオセンサ。

【請求項 12】 前記空間部を囲む壁面は、前記電極系を担持する電極系担持壁面と、前記微小間隙を隔てて対向する対向壁面とを含み、

前記対向壁面は、前記電極系から前記開口部に向かって該電極系を間に挟む両側から立ち上がって、前記電極系担持壁面に対して直交する方向の高さを有し、

前記開口部は、前記電極系担持壁面にほぼ直交する方向に形成されていることを特徴とする請求項 1 記載のバイオセンサ。

【請求項 13】 前記反応層はそれぞれ異なる成分を含み空間的に分離された少なくとも 2 つ層からなることを特徴とする請求項 1 乃至 12 記載のバイオセンサ。

【請求項 14】 前記電極系は、作用極、参照極及び対極からなることを特徴とする請求項 1 乃至 13 記載のバイオセンサ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は液体試料中の特定成分を定量するためのバイオセンサの構造に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、尿、血液、体液等の生体試料中の特定成分の分析・定量を行う場合に、センサの測定濃度範囲がこれらの測定対象物質の濃度より低いと、試料を希釈したり、希釈手段を内蔵した装置が必要であった。

【0003】これに対して、近年センサの改良により、特開平 9 - 3 0 4 3 3 0 号公報記載のセンサのように無希釈で測定できるセンサが提案されている。図 1 2

(a) はこのセンサを用いた尿測定器 100 であり、図 1 2 (b) はセンサ 101 の検出部 100a における断面図である。センサ 101 は、絶縁基板 102 上の電極 103 表面に高分子膜 104 をコートし、かつ固定化酵素膜 105 上に高分子膜 106 を形成することで、試料

を希釈することなく直接測定できるものである。このようなセンサは繰り返して利用することを前提とし、測定後の洗浄の便宜のためオープン構造となっているため、多くの試料量が必要となっていた。

【0004】このため、血液や体液のように身体を侵襲して採取する試料を測定対象とし、より微量で測定できるセンサとして、特公平6-58338号記載のセンサ200が提案されている。図13(a)はバイオセンサ200の外観を示す斜視図であり、図13(b)は同分解斜視図である。

【0005】このセンサは導入口201に血液等の試料を接触させ、反応層における酵素反応を電極系202、203によって検出することにより、血液中のグルコース等の成分の濃度を測定するものである。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、このようなセンサ200は、微小な導入口201を試料に接触させる必要があるため、身体の侵襲部位から直接試料を採取して測定する場合には不便であり、熟練を要し、また、導入口201を確実に試料に接触させるために、ある程度の試料量を必要としていた。さらに、導入口201と排出口204とを設けているため構造が複雑になっていた。

【0007】また、同様のセンサ210(図14参照)では、微小な導入口201に試料を正確に滴下することが難しく、この場合も試料を確実に導入口201に導くには、ある程度の試料量が必要であった。

【0008】また、特開昭61-294351号公報には、図15に示すように、電極系301が形成された基板302上に絶縁層303を介して保持枠304を接合し、保持枠304の穴305に保持された多孔体306を、多孔体306より小さい径の開孔部307を有するカバー308で覆うバイオセンサ300が記載されている。このセンサ300では、試料を開孔部307から滴下し、酵素と電子受容体を担持した多孔体306に浸透させて反応させる。試料は多孔体306の組織による毛管現象によって浸透するため、試料量が少ないと多孔体306と基板302との間に気泡が残り、測定精度に影響が生じていた。

【0009】本発明は、かかる従来技術の課題を解決するためになされたものであって、その目的とするところは、簡単な構造で、かつ、より微量の試料で簡便に定量できるバイオセンサを提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するために、第1の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に、毛管現象によって前記液体試料を導入し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液

体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、前記感応部は微小間隙を隔てて対向する壁面を含む壁面によって囲まれた空間部に設けられ、少なくとも前記対向する壁面の端部を含む縁部によって囲まれる単一の開口部を介してのみ前記空間部は外部に開放されていることを特徴とする。

【0011】微小間隙を隔てて対向する壁面の端部を含む縁部によって囲まれる単一の開口部の任意の一部を液体試料に接触させれば、微小間隙を隔てて対向する壁面を含む壁面によって囲まれた空間部と液体試料との間に毛管現象が生じ、液体試料が感応部に導入される。このとき、液体試料の空間部内への導入によって排除される空間部内の気体は、液体試料によって覆われない開口部から排出される。

【0012】従って、感応部を備えた空間部が単一の開口部を介してのみ外部に開放される簡単な構造のバイオセンサを提供することができ、低コスト化も可能となる。開口部を含む空間部の構成によって液体試料を感応部まで導入することができるので、液体試料の導入を補助する部材を別に設ける必要もなく、この点からも構造を簡単にすることができる。

【0013】また、液体試料も開口部の一部が接触する程度の量があれば測定できるので、より微量の試料での定量が可能となる。

【0014】さらに、測定のためには開口部の任意の一部を液体試料に接触させればよいので、微妙な位置決め等の動作も不要となり、目視しながら身体の侵襲部位に直接開口部を接触させるだけでも測定ができ、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0015】反応層は、液体試料中の特定成分と反応性を有する酵素の他に、例えば、酵素反応によって生じる電気化学現象を担う電子を伝達する電子伝達物質や、液体試料と反応層との反応性を高めるための親水性物質等によって構成することができるがこれに限られない。

【0016】第2の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に、毛管現象によって前記液体試料を導入し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、前記感応部を含む空間部は、単一の開口部を介してのみ外部に開放されており、前記開口部の任意の一部を前記液体試料に接触させると、該液体試料表面と該開口部を含む空間部との間で生じる毛管現象によって、該液体試料が前記感応部に導入されることを特徴とする。

【0017】開口部を含む空間部の形状及び大きさを適宜設定すれば、空間部自体があたかも毛細管のような機能を果たす。すなわち、開口部の任意の一部を液体試料に接触させることにより、液体試料が空間部に導入され

るとともに空間部内の気体が液体試料に覆われていない開口部を通じて排出され、空間部と液体試料との間に毛管現象が生じる。

【0018】従って、単一の開口部を介してのみ外部に開放された空間部に感応部を設けることにより、液体試料と反応層の酵素との反応による電気化学現象を検知することができる。このようにすれば、簡単な構造のバイオセンサを提供することができ、低コスト化も可能となる。開口部を含む空間部の構成によって液体試料を感応部まで導入することができるので、液体試料の導入を補助する部材を別に設ける必要もなく、この点からも構造を簡単にすることができる。

【0019】また、液体試料も開口部の一部が接触する程度の量があれば測定できるので、より微量の試料での定量が可能となる。

【0020】さらに、測定のためには開口部の任意の一部を液体試料に接触させればよいので、微妙な位置決め等の動作も不要となり、目視しながら身体の侵襲部位に直接開口部を接触させるだけでも測定ができ、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0021】第3の発明は、第1の発明において、前記開口部の縁部を形成し対向する壁面の端部が略半円形状であることを特徴とする。

【0022】このようにすれば、開口部のどの縁部からほぼ等距離となるように感応部を配置することができる。従って、開口部のどの部分から液体試料を導入しても、感応部全体が液体試料に覆われるまでの時間をほぼ等しくすることができるので、測定精度のばらつきを少なくすることができる。

【0023】第4の発明は、第1の発明において、前記開口部の縁部を形成し対向する壁面の端部が略台形状又は五角形以上の略多角形状であることを特徴とする。

【0024】このようにすれば、ユーザが血液等の液体試料を開口部から導入する場合に、複数の直線状の端辺又は端面に分割された端部の少なくともいずれかの端辺又は端面から導入すればよいということが視覚的に明確に認識できるので、導入部位を誤る可能性が小さく、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0025】第5の発明は、第1乃至第3の発明において、微小間隙を隔てて対向する前記壁面は空間形成部材を挟持することによって対向して配置された絶縁性の膜状部材の対向面であり、前記電極系は前記対向面の少なくともいずれか一方に設けられ、前記反応層は前記対向面の少なくともいずれか一方に設けられていることを特徴とする。

【0026】このようにすれば、簡単な構成でバイオセンサを形成することができる。

【0027】電極系を構成する電極はいずれか一方の膜状部材に形成してもよいし、互いに対向するように配置してもよい。

【0028】反応層は、少なくとも作用極に接するように形成することが望ましいが、電極系が形成されている膜状部材と対向する膜状部材側に形成してもよい。このようにすれば、電極系の形成工程と反応層の形成工程を同時に進行させることができる。また、電極系の形成材と反応性を有する物質を反応層に含めることもできる。

【0029】長さや幅に比べて厚さが極めて小さいフィルム等の膜状部材を用いれば、小型化できるとともに加工も容易であるが、壁面を膜状部材以外の部材で形成することも可能である。また、膜部材は、独立の部材でなく、支持部材上に形成された絶縁膜であってもよい。

【0030】第6の発明は、第5の発明において、前記開口部の縁部を形成する前記膜状部材の端部は、互いに対向面に沿ってずらせて配置されていることを特徴とする。

【0031】このようにすれば、対向する膜状部材の端部間に形成される開口部は、対向面に沿った方向のみならず、対向面に直交する方向にも開口することになり、微小間隙を保持しながら、開口部の面積が広がるので、感応部への液体試料の導入が容易になり、より簡単に測定を行うことができる。また、指の腹を侵襲して採血する場合等には、開口部が形成されている端部を皮膚に沿わせてこそぎ取るように移動させれば、血液を開口部から導入することができるので、目視による供給が一層容易になる。

【0032】第7の発明は、第2の発明において、前記電極系は微小間隙を隔てて対向する絶縁性の膜状部材の対向面の少なくともいずれか一方に設けられ、前記反応層は前記膜状部材の対向面の少なくともいずれか一方に設けられ、前記空間部は、前記膜状部材に挟持される空間形成部材と該膜状部材の対向面とによって形成されることを特徴とする。

【0033】膜状部材を微小間隙を隔てて対向させることによって、液体試料との間に毛管現象を生じさせる空間部を形成することができる。また、膜状部材の端部に形成される開口部の縁部は、膜状部材の対向面に平行な方向に膜状部材の間隙よりも大きな延長を有するので、開口部を液体試料に接触させた場合でも、対向面に平行な長手方向に、液体試料によって覆われない開口部を容易に確保にすることができる。従って、簡単な構成でバイオセンサを形成することができる。

【0034】電極系を構成する電極はいずれか一方の膜状部材に形成してもよいし、互いに対向するように配置してもよい。

【0035】反応層は、少なくとも作用極に接するように形成することが望ましいが、電極系が形成されている膜状部材と対向する膜状部材側に形成してもよい。このようにすれば、電極系の形成工程と反応層の形成工程を同時に進行させることができる。また、電極系の形成材と反応性を有する物質を反応層に含めることもできる。

【0036】長さや幅に比べて厚さが極めて小さいフィルム等の膜状部材を用いれば、小型化できるとともに加工も容易であるが、壁面を膜状部材以外の部材で形成することも可能である。また、膜部材は、独立の部材でなく、支持部材上に形成された絶縁膜であってもよい。

【0037】第8の発明は、第7の発明において、前記開口部は前記膜状部材の端部を含む縁部によって囲まれており、該縁部を形成する該膜状部材の端部が略半円形状であることを特徴とする。

【0038】このようにすれば、開口部のどの縁部からほぼ等距離となるように感応部を配置することができる。従って、開口部のどの部分から液体試料を導入しても、感応部全体が液体試料に覆われるまでの時間をほぼ等しくすることができるので、測定精度のばらつきを少なくすることができる。

【0039】第9の発明は、第7の発明において、前記開口部は前記膜状部材の端部を含む縁部によって囲まれており、該縁部を形成する該膜状部材の端部が略台形状又は五角形以上の略多角形状であることを特徴とする。

【0040】このようにすれば、ユーザが血液等の液体試料を開口部から導入する場合に、複数の直線状の端辺又は端面に分割された端部の少なくともいずれかの端辺又は端面から導入すればよいということが視覚的に明確に認識できるので、導入部位を誤る可能性が小さく、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0041】第10の発明は、第8又は9の発明において、前記開口部の縁部を形成する前記膜状部材の端部は、互いに対向面に沿ってずらせて配置されていることを特徴とする。

【0042】このようにすれば、対向する膜状部材の端部を含む縁部によって囲まれる開口部は、対向面に沿った方向のみならず、対向面に直交する方向にも開口することになり、微小間隙を保持しながら、開口部の面積が広がるので、感応部への液体試料の導入が容易になり、より簡単に測定を行うことができる。また、指の腹を侵襲して採血する場合等には、開口部が形成されている端部を皮膚に沿わせてこそぎ取るように移動させれば、血液を開口部から導入することができるので、目視による供給が一層容易になる。

【0043】第11の発明は、第5乃至第10の発明において、前記作用極と前記参照極とが前記微小間隙を隔てて対向するように配置されていることを特徴とする。

【0044】このように、作用極と参照極とを対向させて配置すると、同一面上に並列させた場合に比べて電気力線が電極間でほぼ平行となり電位分布を小さくすることができるので、出力が安定して、高精度の測定が可能となる。

【0045】第12の発明は、第1の発明において、前記空間部を囲む壁面は、前記電極系を担持する電極系担持壁面と、前記微小間隙を隔てて対向する対向壁面とを

含み、前記対向壁面は、前記電極系から前記開口部に向かって該電極系を間に挟む両側から立ち上がって、前記電極系担持壁面に対して直交する方向の高さを有し、前記開口部は、前記電極系担持壁面にほぼ直交する方向に形成されていることを特徴とする。

【0046】このようにすれば、電極系担持壁面上に形成された電極系に対して、壁面とほぼ直交する方向に形成された開口部を有するバイオセンサを、簡単な構成で形成することができる。

【0047】第13の発明は、第1乃至第12の発明において、前記反応層はそれぞれ異なる成分を含み空間的に分離された少なくとも2つの層からなることを特徴とする。

【0048】このようにすれば、液状では反応性を有する物質をそれぞれ異なる層に形成して空間的に分離して配置することができるので、反応層の成分選択の自由度が増す。また、乾燥状態でも長期的に反応を避けたい物質をそれぞれ異なる層に形成して空間的に分離して配置することにより、長期間安定的に保存することもできる。

【0049】第14の発明は、第1乃至第13の発明において、前記電極系は、作用極、参照極及び対極からなることを特徴とする。

【0050】このように、電極系を対極を加えた3電極で構成すれば、高抵抗の液体試料を定量する場合等でも高精度の測定が可能となる。

【0051】

【発明の実施の形態】以下、本発明を図示の実施の形態に基づいて説明する。

【0052】（第1の実施形態）図1（a）は本発明の第1の実施形態に係るプレーナ型バイオセンサの上面図であり、図1（b）は図1（a）のA-A断面図である。

【0053】まず、バイオセンサ1の構成及び製造方法について説明する。

【0054】このバイオセンサ1では、ポリエチレンテレフタレートからなる絶縁性のフィルムの基板2上にスクリーン印刷法によりカーボンペーストを印刷して熱乾燥又はUV照射により硬化させて接続部3、リード部4、電極部5を形成している。接続部3は測定装置本体に接続されて検知信号の出力等を行う部分であり、作用極6及び参照極7からなる電極部5は試薬と液体試料との反応による電気化学現象を検知する部分であり、リード部4は接続部3と電極部5とを接続する部分である。

【0055】基板2は一端が半円形状に形成された略矩形をなす。電極部5は半円形状の端部近傍に形成される。

【0056】次に、電極部5及び接続部3を除くリード部4を絶縁膜8で覆い、各領域を明確化した。この絶縁膜8は、絶縁性ペーストを印刷し、熱乾燥又はUV照射

により硬化させて形成する。絶縁膜8によって電極部側は半円板状に基板面が露出している。

【0057】次に、試薬液を露出した電極部5表面を覆うように展開させ、乾燥させて試薬層（反応層）9を形成する。試薬液はグルコース酸化酵素（グルコースオキシダーゼ、GOD）0.1%と電子伝達物質のフェリシアン化カリウム2%と親水性低分子のフルクトース1.0%の混合溶液であり、これを10 μ l滴下し、温度23 $^{\circ}$ C、湿度50%の環境下で乾燥させた。本実施形態では、電極部5及び試薬層9によって感応部が形成されている。

【0058】次に、絶縁膜上に空間形成膜10とカバー膜11を接着する。空間形成膜10は略矩形状であり、カバー膜11は基板2とほぼ同形・同大であり、基板と同様の材料で形成する。空間形成膜10は、基板2の半円板状に電極部5が露出するように接着する。カバー膜11は基板2に対向するように接着する。カバー膜11の接続部側端部は空間形成膜10の端部に合わせて切断する等して接続部3を露出させる。空間形成膜10及びカバー膜11の接続部側端部は測定装置本体の構成に適合するよう適宜形成すればよい。

【0059】基板2及びカバー膜11の先端部はともにほぼ同大の半円形状に形成されており、基板2、空間形成膜10及びカバー膜11によって形成される空間部12は高さ約0.15mm、半径3mmの扁平な略半円柱形状の空間であり、基板2及びカバー膜11の半円形端部2a、11aとの間に形成された開口部13の開口長は約1.0mmであり、測定に必要な試料量は約2 μ lである。

【0060】このようにバイオセンサ1は、空間部12が単一の開口部13を有する簡単な構造で構成することができるので、低コスト化も可能である。

【0061】以下に、バイオセンサ1を用いて測定を行う測定装置の構成について説明する。

【0062】図2は、バイオセンサ1を用いた測定装置の主要部の概略構成を示すブロック図である。

【0063】作用極6は、出力を抵抗21を介して反転入力端子に帰還させ、非反転入力端子を接地したオペアンプ22からなるI-V変換部23の反転入力端子に接続されている。作用極によって検出された電流はI-V変換部23によって電圧に変換される。この電圧はA-D変換回路24によってデジタル信号に変換されて、CPU、メモリ等からなる制御回路25に入力される。

【0064】参照極7は、出力を反転入力端子に帰還させたオペアンプ26からなるバッファ回路27の出力に接続されており、非反転入力端子に入力される電圧はスイッチ28によりV₁、V₂に切り替えられるようになっている。このスイッチ28は制御回路25からの信号により電圧の切替を行う。

【0065】制御回路25には、バイオセンサ1の装置本体への装着の有無を検出するセンサ検出部29及び測

定結果等の情報を表示する表示部30が接続されている。

【0066】以下に、バイオセンサ1及び測定装置を用いた測定手順について説明する。

【0067】まず、センサ検出部29がセンサ1の装着を検出すると制御回路25からの信号によってスイッチ28を28a側に接続し、参照極7・作用極6間に電圧V₁（0.1V）を印加する。電圧V₁が印加された状態で、開口部13のいずれかの場所に微量の血液や体液等の試料を接触させると、毛管現象により試料が吸引されて空間部12内に直ちに広がる。液体試料に接触した試薬層9は直ちに溶解して、酵素反応を開始する。この酵素反応の開始によって、電極反応電流が検出されるとともにフェリシアン化カリウムが還元されてフェロシアン化カリウムへの変化を開始する。

【0068】制御回路25は電極反応電流を検出するとスイッチ28を切り替えて非反転入力端子に電圧を印加しない状態とする。

【0069】酵素反応の開始から10秒後に、スイッチ28を28b側に切り替えて参照極7・作用極6間にフェロシアン化カリウム酸化電位である電圧V₂（0.6V）を印加する。電圧をV₂に変更してから5秒後から10秒後の酸化電流量を測定する。酸化電流量はフェロシアン化カリウム量に、フェロシアン化カリウム量は酵素反応量に、酵素反応量は基質量（試料中のグルコース量）にそれぞれ比例するので、酸化電流量の測定によって試料中のグルコース濃度を測定することができる。図3は測定結果を示すグラフである。酵素反応開始からV₂印加までの時間は、フェロシアン化カリウムの蓄積を待たねばならないので、試料、酵素の種類等に応じて適宜設定すればよい。また、電圧のV₂への変更後の電流測定期間も反応に応じて適宜設定すればよい。

【0070】このように、開口部13の一部が接触する程度の試料の量があれば測定できるので、より微量の試料での定量が可能となる。

【0071】また、測定のためには開口部13の任意の一部を液体試料に接触させればよいので、微妙な位置決め等の動作も不要となり、目視しながら身体の侵襲部位に直接開口部13を接触させるだけでも測定ができ、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0072】また、基板2及びカバー膜11の開口部13側の端部2a及び11aを半円形状とすることにより、感応部を開口部13のどの縁部に対してもほぼ等距離となるように配置することができる。従って、開口部13のどの部分を液体試料に接触させても、感応部全体が液体試料に覆われるまでの時間をほぼ等しくすることができるので、測定精度のばらつきを少なくすることができる。

【0073】本実施形態では、基板2をポリエチレンテレフタレートによって形成しているが、これに限られる

ものではなく、ポリエチレンナフタレート、ポリエチレンサルファイド、ポリカーボネート、ポリアリルレート、ポリエーテルサルファイド、ポリイミド等からなる樹脂シートやプラスチック、セラミックス、ガラス薄板、紙等から適宜選択することができる。

【0074】また、カーボンペーストのスクリーン印刷によって電極6、7を形成しているが、電極材料及び形成方法はこれに限られるものではなく、試薬の反応原理に適した材料及び形成方法を選択することができる。例えば、白金、金、銀、塩化銀、鉄、亜鉛、ニッケル、パラジウム等の材料からなる電極を蒸着法、スパッタリング法、メッキ法、イオンプレーティング等の薄膜形成法によって製造することもできる。

【0075】絶縁膜8は独立の部材として形成する場合に限られず、空間形成膜10の接着剤や電極形成絶縁膜と空間形成膜溶着で兼ねることもできる。また、絶縁膜8の形成方法もスクリーン印刷に限られるものではない。

【0076】試薬液中の酵素も被定量物質に応じて適宜選択することができ、例えば、乳酸オキシダーゼ、アルコールオキシダーゼ、コレステロールオキシダーゼ、ウリカーゼ、ピルビン酸オキシダーゼ等が挙げられる。

【0077】電子伝達物質についても、電極反応に応じて、フェリシアン化カリウムの他にフェロセン化合物やp-ベンゾキシノン等を用いることができる。

【0078】試薬層9も本実施形態のように滴下した試薬液の乾燥によって形成する場合に限られず、スクリーン印刷法等の方法を適宜選択することができ、酵素と電子伝達物質だけでは薄膜化が困難な場合には容易に薄膜状にするための支持材や架橋剤を加えてもよい。

【0079】また、本実施形態では、基板2上に形成された電極部5上に試薬液を展開・乾燥して試薬層9を形成しているが、試薬層の形態もこのようなものに限られない。例えば、GODを含む試薬液をカバー膜内面の電極部5に対向する部位に展開・乾燥させ、フェロシアン化カリウムを含む試薬液を電極部5上に展開・乾燥させるというように異なる成分からなる試薬層9a、9bを分離して配置してもよい(図4参照)。このように成分を分離して配置すれば、液状では反応性のある成分を試薬として使用する場合でも混合を避けて、測定時に液体試料に接触することにより初めて混合されるようにすることができる。乾燥状態でも長期的な反応を避けたい場合にも、試薬の成分を分離して配置することにより、安定的に長期間保存することができる。また、電極材と反応性のある試薬を使用する場合には、この成分を含む試薬層のみを分離し、あるいは試薬層9全体をカバー膜11内面に電極部5に対向して配置することにより、安定的に長期間保存することができる。このように試薬層の形態も試薬の成分や電極材等の性質に応じて適宜選択することができる。この場合には、電極部5及び試薬層9

a、9bから感応部が構成される。

【0080】本実施形態は、作用極6と参照極7の2電極で構成しているが、さらに対極を設けて3電極で構成してもよい。このようにすれば、血液等の高抵抗の液体試料を分析・定量する場合でも高精度の測定が可能となる。対極を設ける場合には、図2でオペアンプ26の非反転入力端子側に接続すればよい。

【0081】本実施形態では空間部12には電極部5及び試薬層9のみが設けられているが、カバー膜11と基板2との間に介在して微小間隙を保持するため補強部材として支柱を設けるようにしてもよい。

【0082】(第2の実施形態)図5(a)は本発明の第2の実施形態に係るバイオセンサ41の上面図であり、図5(b)は図5(a)のB-B断面図であり、図5(c)はバイオセンサ41を図5(a)の左側から見た正面図である。第1実施形態と同様の構成については同様の符号を用いて説明を省略する。

【0083】このバイオセンサ41の構造及び製造方法について説明する。

【0084】本実施形態では、作用極6、参照極7をそれぞれ異なる絶縁性フィルムからなる基板2、42上にスクリーン印刷法によりカーボンペーストを印刷することによって形成している。電極部5と接続部3以外のリード部4をそれぞれ絶縁膜8、48で覆う。絶縁膜8、48は第1実施形態と同様に絶縁性のペーストを印刷し、熱乾燥又はUV照射によって硬化させて形成する。

【0085】次に、試薬液を作用極表面を覆うように展開させた後に乾燥させて試薬層9を形成する。試薬は、酵素として乳酸酸化酵素(乳酸オキシダーゼ、LOD)0.2%とアルブミン9%とグルタルアルデヒド1%の混合溶液を1.0μl滴下し、温度25°C、湿度50%の環境下で乾燥させて、酵素を固定化した。本実施形態においても、電極部5と試薬層9によって感応部が構成されている。

【0086】次に、電極を形成した基板2、42を空間形成膜10を挟んで電極が対向するように接着する。先端部がほぼ同大の半円形状に形成された基板2、42と空間形成膜10によって第1実施形態と同様の空間部12と開口部13が先端部に形成される。

【0087】このバイオセンサ41を用いて測定を行う測定装置本体の構成は第1実施形態とほぼ同様であるので説明を省略する。

【0088】バイオセンサ41を用いた測定手順は以下の通りである。

【0089】参照極6・作用極7間に0.5Vの直流電圧を印加し、センサ41の開口部のいずれかの場所に微量の血液又は体液等の試料を接触させると、毛管現象により試料が吸引されて空間部12内に直ちに広がる。試薬層は液体試料によりただちに溶解して酵素反応を開始し、過酸化水素が生成される。反応開始から15秒後の

反応電流値を測定する。反応電流量は過酸化水素量に、過酸化水素量は酵素反応量に、酵素反応量は基質量（試料中の乳酸量）にそれぞれ比例するので、反応電流量を測定することにより、試料中の乳酸濃度を測定することができる。

【0090】このように電極を異なる基板2、42上に形成に対向するように配置することにより、電極間の電気力線がほぼ平行となり、電極間の電位分布が小さくなるので、センサ41の出力が安定し、高精度の測定が可能となる。

【0091】本実施形態では、空間形成膜10を介して基板2、42を接合しているが、基板どうしを接着剤によって直接接合し、接着剤に空間形成膜を兼ねさせることもできる。

【0092】電極の材質や形成方法、酵素の種類や試薬層の形態が上述のものに限られないのは、第1実施形態と同様である。

【0093】第1実施形態と同様に、試薬層9を図6に示すように基板2側の試薬層9bと基板42側の試薬層9aとに分離して配置するようにしてもよい。この場合も、感応部は電極部5及び試薬層9a、9bによって構成される。

【0094】（第3の実施形態）図7（a）は本発明の第3の実施形態に係るバイオセンサ51の上面図であり、図7（b）は図7（a）のC-C断面図である。

【0095】本実施形態に係るバイオセンサ51の構成と製造方法について説明する。

【0096】絶縁性フィルムからなる基板2上の電極及び絶縁膜8の形成については第1実施形態と同様であるので同様の符号を用いて説明を省略する。

【0097】本実施形態では、電極部5を基板2の半円形状の先端部の幅方向のほぼ中央部近傍に形成し、この電極部5の近傍のみを露出させ、リード部4及び基板2の先端部を覆う空間形成膜52を基板2及び絶縁膜8上に接着している。本実施形態では、電極部5の垂直上方に、空間形成膜52の側方端面52a、52b及び後方端面52cにより高さ約1.0mm、幅0.5mm、長さ4mmの略直方体形状の空間部53が形成されており、必要試料量は約2 μ lである。開口部54は、空間形成膜52の半円板形状の前面52dの中央部から上面52eの先端部にかけて、基板2に直交する方向に形成されている。

【0098】試薬層の構成及び測定方法についても第1実施形態と同様であるので説明を省略する。

【0099】このように基板2、絶縁膜8及び空間形成膜52によって空間部を形成すれば、カバー部材を省略して部品点数を削減することができるので、組立工程の簡略化及び低コスト化が可能となる。

【0100】本実施形態では、絶縁膜8を介して基板2と空間形成膜52とを接合しているが、空間形成膜の接

着剤で絶縁膜を兼ねるようにしてもよい。

【0101】（第4の実施形態）図8（a）は本発明の第4の実施形態に係るバイオセンサ61の上面図であり、図8（b）は図8（a）のD-D断面図である。

【0102】構成、製造方法及び測定方法については、第1の実施形態に係るバイオセンサ1とほぼ同様であるので、同様の構成については同様の符号を用いて説明を省略する。

【0103】バイオセンサ61は、端部のほぼ全体にわたって、基板2の半円形端部2aとカバー膜11の半円形端部11aとがずれており、基板2の半円形端部2aが若干突出した形状となっている。

【0104】このように端部をわずかにずらせて対向させることにより、カバー膜11と基板2との間隔を保ったままで、開口部13を広くすることができるので、血液等の試料を接触させる面積が広くなり、測定がより容易になる。

【0105】カバー膜11や基板2に直交する方向にも開口しているので、図9のように指の腹を侵襲して出した血液62を試料とする場合に、矢印Eで示す方向にセンサ61の半円形の端部側を指の腹に沿わせて血液をこそぎ取るようにしても、カバー膜11の半円形端部11aと基板2の半円形端部2aの両方がほぼ同時に血液に接触する。従って、電極部5及び試薬層9からなる感応部への血液の供給がさらに容易になり、目視による血液供給が一層簡便になる。

【0106】本実施形態では、基板2の半円形端部2aが若干突出しているが、図10（a）、（b）に上面図及びD-D断面図で示すように、カバー膜1の半円形端部11aが若干突出するようにしてもよい。

【0107】（第5の実施形態）図11（a）は本発明の第5の実施形態に係るバイオセンサ71の上面図であり、図11（b）は図11（a）のE-E断面図である。

【0108】構成、製造方法及び測定方法については、第1の実施形態に係るバイオセンサ1とほぼ同様であるので、同様の構成については同様の符号を用いて説明を省略する。

【0109】バイオセンサ1では、基板2及びカバー膜11の開口部側の端部は半円形状に形成されていたが、バイオセンサ71では基板2及びカバー膜11の開口部側の端部2b、11bは同大の台形状に形成されている。

【0110】カバー膜11の台形状端部11bは、第1端面（台形の上底にあたる）110aがカバー膜11の長手方向に直交する方向（幅方向）に形成され、第2及び第3端面（台形の斜辺にあたる）110b、110cがカバー膜の中心線に対して対称となるように形成されている。基板2の台形状端部2bの第1端面20a、第2端面20b及び第3端面20c（図11（b）の紙面

奥側のカバー膜11の第3端面11cに対向する位置に現れる)についても同様に形成されている。

【0111】このように開口部側の端部2b, 11bを台形状に形成すれば、ユーザが血液等の液体試料を開口部13に接触させる場合に、平面状に形成された3つの端面20a; 11a, 20b; 110b, 20c; 110cのいずれかを接触させればよいということが視覚的に明確に認識できるので、接触部位を誤る可能性が小さく、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0112】また、各端面の接合する角部をRとなるように形成しているので、身体に直接接触させた場合の安全性をより高めることができる。

【0113】本実施形態では、基板2及びカバー膜11の開口部側の端部2b, 11bを台形状に形成しているが、五角形以上の多角形状に形成してもよい。この場合の多角形は凸多角形であることが望ましい。

【0114】また、本実施形態のように開口部側の端部2b, 11bを台形状に形成したバイオセンサにおいても、第2実施形態に係るバイオセンサ41のように作用極6及び参照極7を微小間隙を隔てて対向するように形成してもよいし、第4実施形態に係るバイオセンサ61のように基板2又はカバー膜11を若干突出するようにずらせて配置してもよい。

【0115】

【発明の効果】以上説明したように、第1の発明によれば、感応部を備えた空間部が単一の開口部を介してのみ外部に開放される簡単な構造のバイオセンサを提供することができ、低コスト化も可能となる。開口部を含む空間部の構成によって液体試料を感応部まで導入することができるので、液体試料の導入を補助する部材を別に設ける必要もなく、この点からも構造を簡単にすることができる。

【0116】また、液体試料も開口部の一部が接触する程度の量があれば測定できるので、より微量の試料での定量が可能となる。

【0117】さらに、測定のためには開口部の任意の一部を液体試料に接触させればよいので、微妙な位置決め等の動作も不要となり、目視しながら身体の侵襲部位に直接開口部を接触させるだけでも測定ができ、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0118】第2の発明によれば、単一の開口部を介してのみ外部に開放された空間部に感応部を設けることにより、簡単な構造のバイオセンサを提供することができ、低コスト化も可能となる。開口部を含む空間部の構成によって液体試料を感応部まで導入することができるので、液体試料の導入を補助する部材を別に設ける必要もなく、この点からも構造を簡単にすることができる。

【0119】また、液体試料も開口部の一部が接触する程度の量があれば測定できるので、より微量の試料での定量が可能となる。

【0120】さらに、測定のためには開口部の任意の一部を液体試料に接触させればよいので、微妙な位置決め等の動作も不要となり、目視しながら身体の侵襲部位に直接開口部を接触させるだけでも測定ができ、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0121】第3の発明によれば、開口部のどの縁部からもほぼ等距離となるように感応部を配置するようにすることができ、開口部のどの部分から液体試料を導入しても、感応部全体が液体試料に覆われるまでの時間をほぼ等しくすることができるので、測定精度のばらつきを少なくすることができる。

【0122】第4の発明によれば、ユーザが液体試料を開口部から導入する場合に、複数の直線状の端辺又は端面に分割された端部の少なくともいずれかの端辺又は端面から導入すればよいということが視覚的に明確に認識できるので、導入部位を誤る可能性が小さく、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0123】第5の発明によれば、簡単な構成でバイオセンサを形成することができる。

【0124】第6の発明によれば、微小間隙を保持しながら、開口部の面積が広がるので、感応部への液体試料の導入が容易になり、より簡単に測定を行うことができる。また、指の腹を侵襲して採血する場合等には、開口部が形成されている端部を皮膚に沿わせてこそぎ取るように移動させれば、血液を開口部から導入することができるので、目視による供給が一層容易になる。

【0125】第7の発明によれば、簡単な構成でバイオセンサを形成することができる。

【0126】第8の発明によれば、開口部のどの縁部からもほぼ等距離となるように感応部を配置するようにすることができ、開口部のどの部分から液体試料を導入しても、感応部全体が液体試料に覆われるまでの時間をほぼ等しくすることができるので、測定精度のばらつきを少なくすることができる。

【0127】第9の発明によれば、ユーザが液体試料を開口部から導入する場合に、複数の直線状の端辺又は端面に分割された端部の少なくともいずれかの端辺又は端面から導入すればよいということが視覚的に明確に認識できるので、導入部位を誤る可能性が小さく、正確な測定を簡便に行うことができる。

【0128】第10の発明によれば、微小間隙を保持しながら、開口部の面積が広がるので、感応部への液体試料の導入が容易になり、より簡単に測定を行うことができる。また、指の腹を侵襲して採血する場合等には、開口部が形成されている端部を皮膚に沿わせてこそぎ取るように移動させれば、血液を開口部から導入することができるので、目視による供給が一層容易になる。

【0129】第11の発明によれば、同一面上に並列させた場合に比べて電気力線が電極間でほぼ平行となり電位分布を小さくすることができるので、出力が安定し

て、高精度の測定が可能となる。

【0130】第12の発明によれば、膜状部材の表面上に形成された電極系に対して、表面とほぼ直交する方向に形成された開口部を有するバイオセンサを、簡単な構成で形成することができる。

【0131】第13の発明によれば、液状では反応性を有する物質をそれぞれ異なる層に形成して空間的に分離して配置することができるので、反応層の成分選択の自由度が増す。また、乾燥状態でも長期的に反応を避けたい物質をそれぞれ異なる層に形成して空間的に分離して配置することにより、長期間安定的に保存することもできる。

【0132】第14の発明のように、電極系を対極を加えた3電極で構成すれば、高抵抗の液体試料を定量する場合等でも高精度の測定が可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1(a)は本発明の第1の実施形態に係るバイオセンサを示す上面図であり、図1(b)は図1(a)のA-A断面図である。

【図2】図2は本発明の第1の実施形態に係るバイオセンサを用いた測定装置の主要部の概略構成を示すブロック図である。

【図3】図3は本発明の第1の実施形態に係るバイオセンサを用いた測定結果を示すグラフである。

【図4】図4は本発明の第1の実施形態に係るバイオセンサの変形例を示す断面図である。

【図5】図5(a)は本発明の第2の実施形態に係るバイオセンサを示す上面図であり、図5(b)は図5(a)のB-B断面図であり、図5(c)は本発明の第2の実施形態に係るバイオセンサを開口部側から見た正面図である。

【図6】図6は本発明の第2の実施形態に係るバイオセンサの変形例を示す断面図である。

【図7】図7(a)は本発明の第3の実施形態に係るバイオセンサを示す上面図であり、図7(b)は図7(a)のC-C断面図である。

【図8】図8(a)は本発明の第4の実施形態に係るバイオセンサを示す上面図であり、図8(b)は図8(a)のD-D断面図である。

【図9】図9は本発明の第4の実施形態に係るバイオセンサに血液を供給する状態を説明する図である。

【図10】図10は本発明の第4の実施形態に係るバイオセンサの変形例を示す図である。

【図11】図11(a)は本発明の第5の実施形態に係るバイオセンサを示す上面図であり、図11(b)は図11(a)のE-E断面図である。

【図12】図12(a)は従来例に係るバイオセンサを用いた尿測定器の外観を示す斜視図であり、図12(b)は図12(a)の検出部における断面図である。

【図13】図13(a)は他の従来例に係るバイオセンサの外観を示す斜視図であり、図13(b)は同バイオセンサの分解斜視図である。

【図14】図14(a)は他の従来例に係るバイオセンサの外観を示す斜視図であり、図14(b)は同バイオセンサの分解斜視図である。

【図15】図15はさらに他の従来例に係るバイオセンサの分解斜視図である。

【符号の説明】

1, 41, 51, 61, 71 バイオセンサ

2, 42 基板

2a 半円形端部

2b 台形状端部

20a 第1端面

20b 第2端面

20c 第3端面

3 接続部

4 リード部

5 電極部

6 作用極

7 参照極

8, 48 絶縁膜

9, 9a, 9b 試薬層

10, 52 空間形成膜

11 カバー膜

11a 半円形端部

11b 台形状端部

110a 第1端面

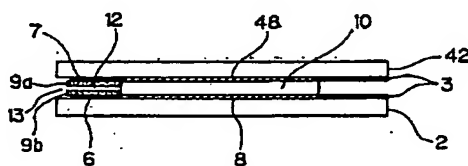
110b 第2端面

110c 第3端面

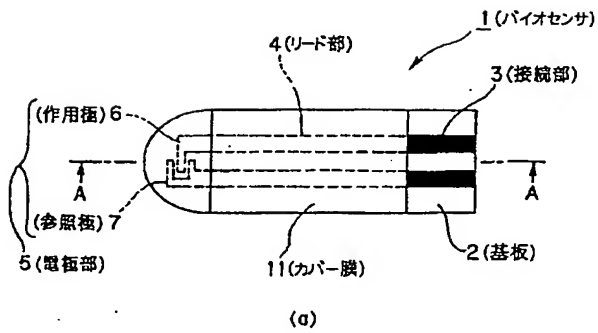
12, 53 空間部

13, 54 開口部

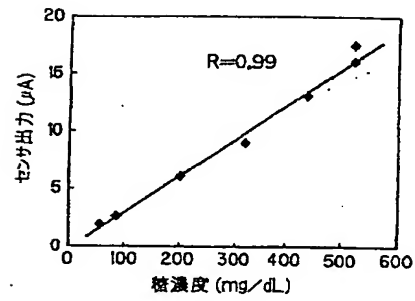
【図6】



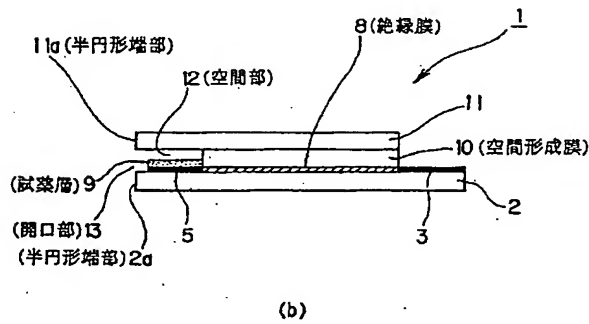
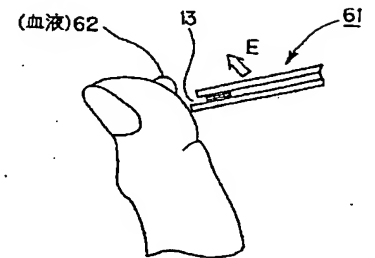
【図1】



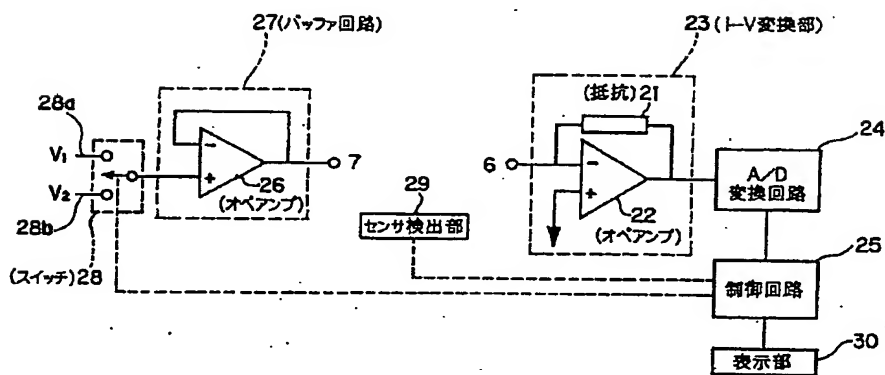
【図3】



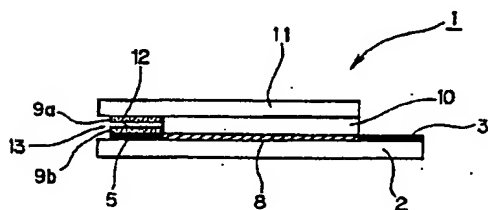
【図9】



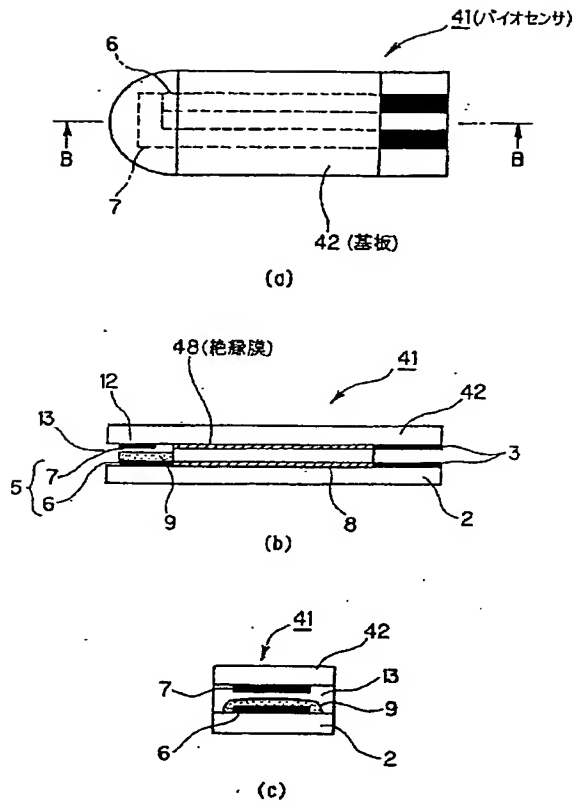
【図2】



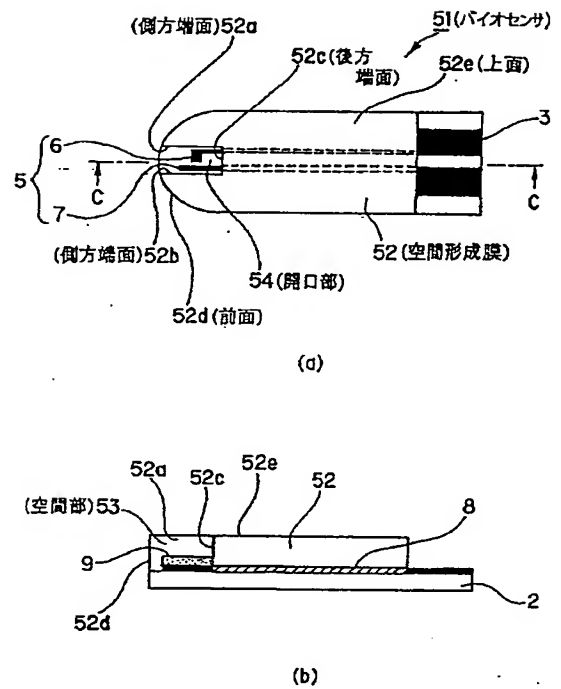
【図4】



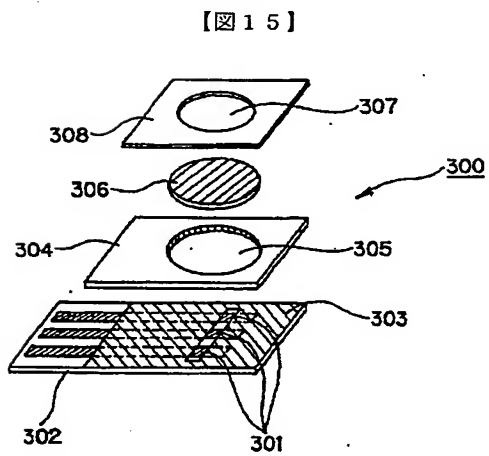
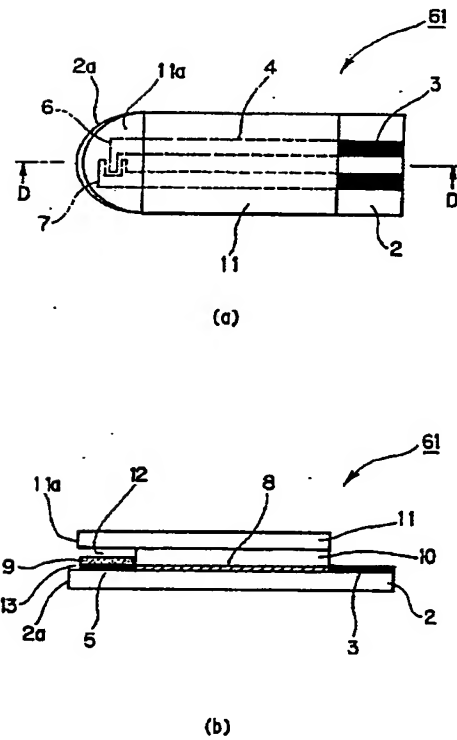
【図 5】



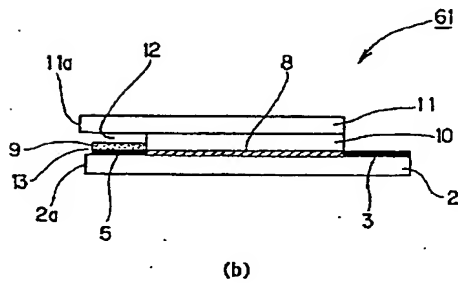
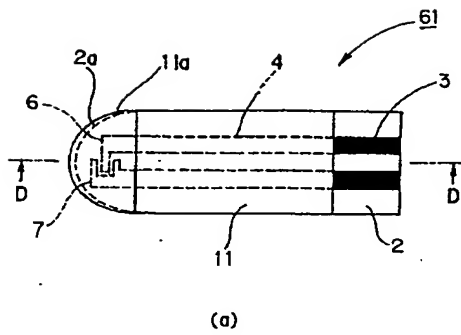
【図 7】



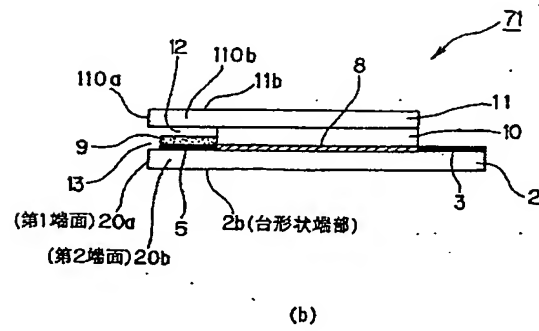
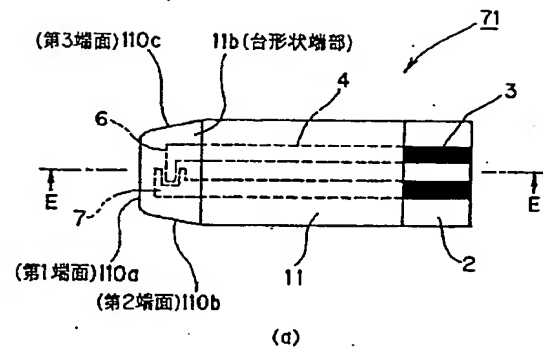
【図 8】



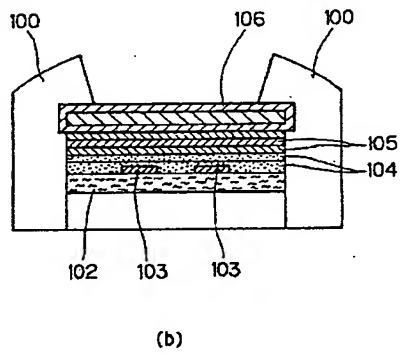
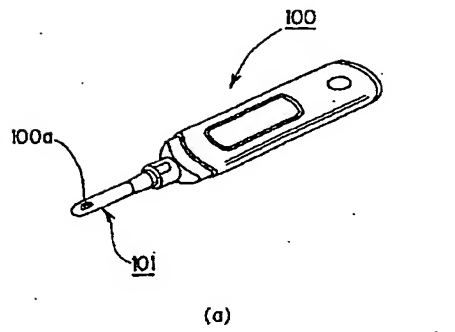
【図 10】



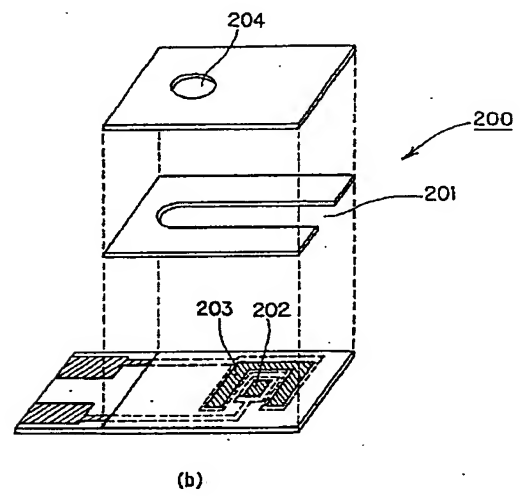
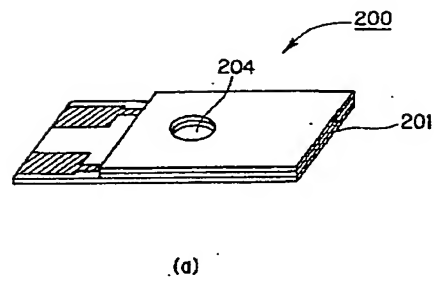
【図 11】



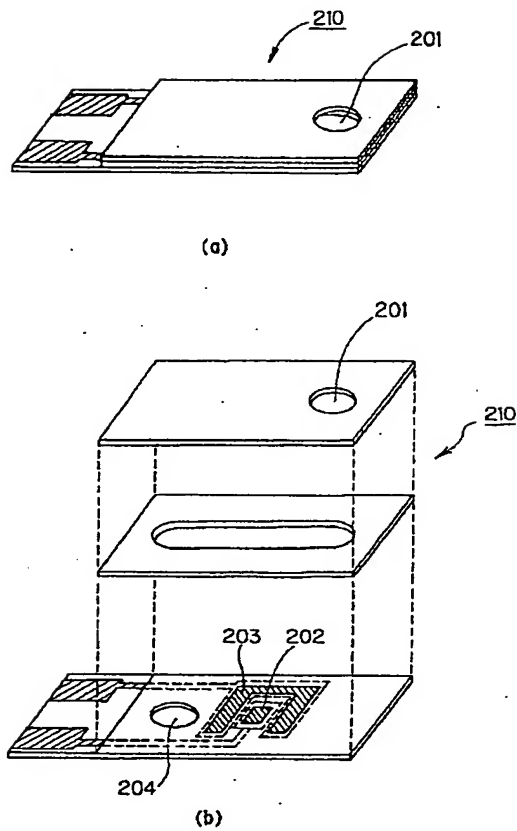
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



フロントページの続き

(72)発明者 荒井 真人

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地
株式会社オムロンライフサイエンス研究所
内

(72)発明者 滝沢 耕一

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地
株式会社オムロンライフサイエンス研究所
内

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)